CHAPITRE 11 : SANG, HEMOSTASE

RAPPEL DE PHYSIOLOGIE ET ANATOMIE

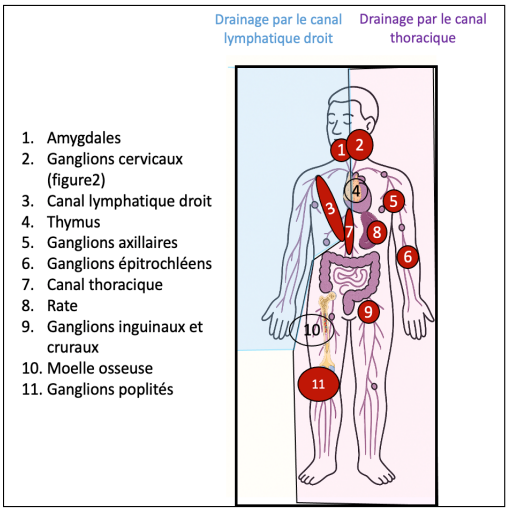
Hématopoïèse

- **Hématopoïèse** : production des éléments figurés du sang à partir de cellules (ϵ) souches CD34+, influencés par **cytokines** et **facteurs de croissance**. Processus continu permettant le renouvellement permanent des cellules.
- Localisation : moelle des os plat chez l'adulte/foie, rate chez le fœtus les 1ers mois :
  - Lignée lymphoïde : issu d'un progéniteur lymphoïde commun, comprend **lymphocytes T** (différenciation dans le thymus)/**Lymphocytes B** (différentiation dans la moelle)/**cellule NK** (*Natural Killer*).
  - Lignée myéloïde : issu d'un progéniteur myéloïde, comprend **globules rouges** (érythrocytes)/**Plaquettes** (thrombocytes)/**Polynucléaires**/**Monocytes**.
- Pro-érythroblastes → érythroblastes → réticulocytes → globules rouges.
- Myéloblastes → promyélocytes → myélocytes → métamyélocytes → polynucléaires.
- Monoblastes → promonocytes → monocytes.
- Lymphoblastes → lymphocytes.
- Mégacaryoblastes → mégacaryocytes (produisent les plaquettes).

Ganglions

- **Ganglions** (nœud lymphatiques) : organes lymphoïdes secondaires, diamètre 1 cm. Organisé en territoire ganglionnaire, drainent la lymphe.
- Canaux lymphatiques afférents → ganglions → canaux efférents.
- Rôle majeur dans la réponse immunitaire, relais dans lesquels migrent les cellules présentatrices d'antigènes après avoir internalisé par endocytose des agents infectieux, des cellules tumorales ou des allergènes.
- **Adénopathie** (sdd 16) : hypertrophie pathologique (>1 cm de grand axe), 4 causes :
  - Infection dans le territoire de drainage.
  - Stimulation antigénique générale (infectieux ++).
  - Prolifération tumorale primitive.
  - Envahissement ganglionnaire par des cellules cancéreuses non lymphoïdes.

! Certains ganglions de > 1 cm peuvent être **physiologiques** (= adénomégalie), ex : territoire inguinal/inversement des gg infracentimétriques peuvent être patho, ex : sus-claviculaire ou bien présence d'autres caractéristiques anormales (ex : inflammatoire, durs, fixés aux plans profonds).



Rate

- **Rate :** organe lymphoïde secondaire, en arrière de l'estomac, en avant du rein gauche, sous le diaphragme, au-dessus de l'angle colique gauche. Se projette entre la 9 et 11e côte. Normalement non perçue à la palpation.
- À titre indicatif : 12*9*6 cm/200 g (3 g/kg de poids corporel).
- **Splénomégalie** (sdd 58) : rate palpable ou taille ↑ au scanner.
- Activité hématopoïétique chez le fœtus, disparait adulte. Réapparition possible au cours des syndromes myéloprolifératifs, responsable d'une splénomégalie : **hématopoïèse extra-médullaire.**

SIGNES FONCTION

- Plusieurs signes orientent vers une maladie hématologique :
  - **AEG**, non spécifique, association de :
    - **Asthénie** (sdd 21) : état de faiblesse générale durable, non liée à l'effort, insensible ou peu sensible au repos.
    - **Anorexie (sdd 17) :** perte totale ou partielle de l'appétit.
    - **Amaigrissement involontaire :** préciser le poids perdu.

- **Sueurs (sdd 25) :** non spécifique, au cours des hémopathies : profuses (changement de vêtements), pas forcément en lien avec la fièvre.

- Signes B : fièvre, amaigrissement et/ou sueurs, cf classification des lymphomes de Ann Arbor

- **Prurit (sdd 88) :** sensation subjective entrainant le grattage, notamment si douche ou bain chaud (prurit aquagénique) lors de la polyglobulie primitive. Également observé dans le Hodgkin.

! En dehors des lymphomes cutanés c'est un prurit *sine materia.*

Figure. Réseau lymphatique.

- **Erythermalgie :** (sdd 15) acrosyndrome vasculaire paroxystique responsable de douleurs intenses des extrémités à type de brûlure ou de broiement. Extrémités rouges, chaudes, parfois œdématiées. Déclenché par le chaud, l'exercice ou l'orthostatisme. Calmé par le froid, le repos, la surélévation du membre. Fréquemment associée au syndrome myéloprolifératif (thrombocytémie essentielle ++), précède parfois le diagnostic et les anomalies de la NFS.
- **Syndrome anémique :** (sdd 217, 165, 166, 162, 50) association de signes non spécifiques témoignant d'un(e) :
  - **Adaptation de l'organisme à l'anémie :** palpitations, tachycardie, tachypnée, souffle systolique fonctionnel.
  - **Retentissement de l'hypoxie tissulaire :** dyspnée (d'abord à l'effort puis au repos), lipothymie, phosphènes, acouphènes, céphalées, angor (sur terrain favorisant).

- Les manifestations et leur tolérance dépendent :
  - De la cinétique d'installation (pauci-symptomatique si progressif).
  - De la profondeur (pauci-symptomatique si > 8 g/dL).
  - Du terrain (+ précoce/intenses si âgé, insuffisance cardiaque, coronarienne ou respi).
- **Syndrome d'hémolyse** : lié à la destruction des GR, 2 présentations :
  - **Hémolyse intratissulaire** (au sein de la rate) : splénomégalie + ictère à bilirubine libre (dégradation de l'hème des GR).
  - **Hémolyse intravasculaire :** survenue brutale (donc svt mal tolérée), souvent fièvre, douleurs lombaires en barre, ictère à bilirubine libre. Hémoglobinurie (hémoglobine dans les urines) → coloration foncée des urines (rouge, porto, brunes), y penser si hématurie à la BU non confirmée par la cytologie.
- **Syndrome d'hyperviscosité :** diminution de la fluidité du sang, 2 grandes causes, augmentation de la masse globulaire (polyglobulie) ou diminution de la fluidité par ↑ taux d'Ig.
  Se traduit par des troubles : visuels (phosphènes, amaurose), auditifs (acouphènes, hypo-acousie, surdité), vestibulaires (vertiges), neurologiques (céphalées, tb de l'équilibre, coma).

! Si augmentation concomitante de la protidémie et de l'hématocrite → **hémoconcentration** (déshydratation)≠ hyperviscosité.

- **Leucostase** si hyperleucocytose importante (>100G/L), causé par ↓ flux dans les capillaires pulm et cérébraux sur le nombre élevé et la faible déformabilité des ⊂.
  Manifestations : Dyspnée, hypoxie d'apparition rapide, confusion, tb vigilance, coma, épilepsie).
  RP → syndrome interstitiel avec verre dépoli, rarement syndrome alvéolaire.

EXAMEN PHYSIQUE

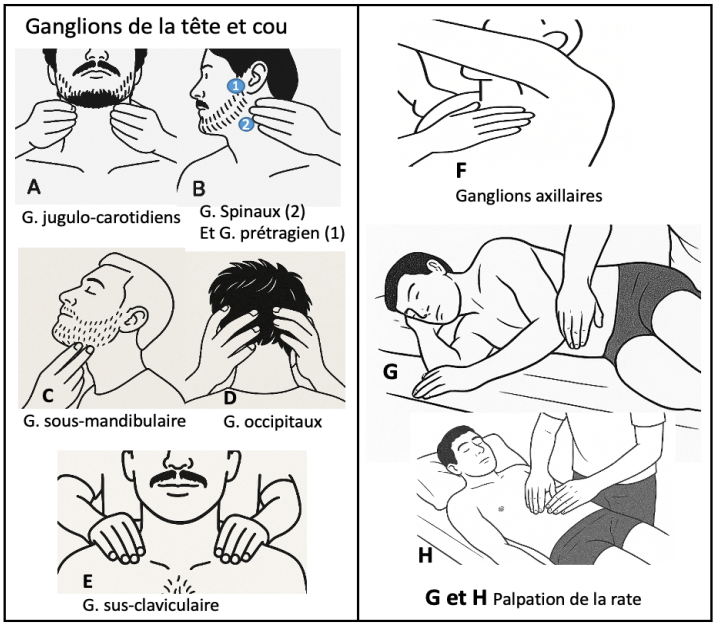
Inspection

- Pâleur (aspect blanc des téguments/muqueuses) (sdd 91) progressive et chronique s'intègre dans le syndrome anémique (≠ pâleur brutale sur choc hypovolémique, vasoconstriction périph…)/éverser la paupière inf pour apprécier la pâleur conjonctivale.
! La pâleur peut être constitutionnelle (phototype), comparer avec l'état basal du patient si possible.
- Érythrose (coloration rouge prononcée des téguments), si chronique peut traduire la polyglobulie.
- Cyanose (coloration bleutée des téguments).
- Purpura (cf chapitre 9). Composé de pétéchies, ecchymoses, plus rarement vibices (pétéchies en strie, volontiers dans les plis de flexion). Peut-être causé par tb de l'hémostase primaire (thrombopénie/pathie) (non infiltré, non nécrotique, associé à ecchymose et saignements muqueux).
- Manifestations hémorragiques évoquant des tb de l'hémostase primaire ou de la coag :
- **Hémarthrose** (saignement articulaire).
- **Hématome**.
- **Hémorragie cérébroméningée**.
- **Hémorragie cutanéo-muqueuses** (purpura, ecchymoses, épistaxis, gingivorragie, méno-métrorragie, hémorragie digestive) (sdd 60).

- Si adénopathie : inspection du territoire de drainage pour recherche tumeur ou infection.

Palpation

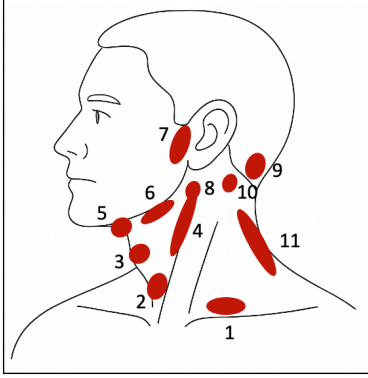
1 - <u>Exploration des aires ganglionnaires superficielles</u>
- La palpation permet la détection des adénopathies des principales aires ganglionnaires.
- Toutes les aires doivent être examinées.



Cervicales et céphaliques	- Devant ou derrière le patient. - Palper successivement les aires prétragiennes, parotidiennes, sous-max, sous mentonnières. - Puis rétroauriculaires, jugulo carotidiennes et spinales.
Sus-claviculaires	- Derrière le patient. - Ganglion de troisier à G, angle à l'insertion du SCM sur clavicule.
Axillaires	- Bras patient dans l'axe du thorax. - Racler la paroi thoracique de haut en bas.
Épitrochléennes	- Coude fléchi. - Palpation gouttière face antéro-interne bras, en dedans du tendon biceps, 3 cm au-dessus de l'épitrochlée.
Inguinales	- Décubitus dorsal. - Palpation main à plat au niveau de l'arcade crurale.
Crurales	- Décubitus dorsal, MI en légère rot externe. - Palpation main à plat au niveau du triangle de Scarpa.

- **Préciser le nombre de territoires atteints** :
  - Atteinte **multiple** : plusieurs territoires/différentes zones de drainage atteintes → **polyadénopathie**/Traduit généralement une maladie générale.
  - Isolée : 1 seul territoire ou plusieurs mais même zone de drainage. Souvent pathologie locorégionale → Inspection du territoire drainé ++.

Cervicales	Territoire cutané de : • La face. • Cuir chevelu. • Lèvres. • Sphère ORL. • Thyroïde. • Glandes salivaires. • Voies aéro-digestives sup.
Sus-claviculaires	Médiastin.
Sus claviculaire G (Troisier)	Organes sous-diaphragmatiques +++. Canal thoracique.
Axillaires	Membres sup/paroi thorax, seins.
Épitrochléennes	Avant-bras/main.

Inguinales et rétrocrurales	MI/peaux et muqueuses OGE (sauf testicule qui se draine en sus clav G)/zone anorectale/zone pelvienne.		
Adénopathies cervicales :  1.Chaîne inférieure sus-claviculaire 2.Ganglions sus-claviculaires 3.Ganglions thyroïdiens 4.Chaîne jugulo-carotidienne antérieure 5.Ganglions sous-mentaux (ou sous-mentonniers) 6.Ganglions sous-mandibulaires 7.Ganglions parotidiens (prétragien) 8.Ganglions sous-digastriques 9.Ganglions occipitaux 10.Ganglions mastoïdiens 11.Chaîne postérieure spinale **- Caractéristiques des adénopathies :** si adénopathie rouge, chaude, douloureuse → **adénite** (infection ++).		
Taille	Infra-centimétrique	- Ganglion N. - Fréquent en inguinal. - Fréquent en axillaire chez le travailleur manuel. - Microadénopathies cervicales multiples fréquentes chez enfant/ado. **- Toujours patho en sus-clav et en épitrochléen.**
	Supra-centimétriques	- Seuil patho à 2 cm pour région inguinale. - D'autant + suspecte que volumineuse.
Consistance	Ferme/pierreuse	- Néoplasie solide.
	Molle, rénitente	- Infectieux, inflammatoire, hémopathie maligne.
Sensibilité	Douloureuse	- Cause infectieuse, inflammatoire.
	Indolore	- Hémopathie, cancer solide.
Mobilité	Fixée	- Néoplasie.
2 - <u>Examen de la rate</u> **- Palpation splénique :** débute en FIG pour ne pas rater une volumineuse splénomégalie, remonter progressivement en sous-costal jusqu'à sentir la pointe de la rate. **- Plusieurs techniques :** • **Patient :** en DD (±MIG fléchi à 45° pour détendre l'abdomen)/en DLD incomplet, bras G derrière la tête (dégage l'hypochondre G). • **Examinateur :** Face au patient (à D pour droitier, main droite à plat sur l'abdo)/derrière le patient (avec doigt en crochet sous les côtes). ○ Patient inspirant profondément et calmement (fait descendre la rate au contact de la main). ○ Rate N non palpable/Splénomégalie si palpable → elle est alors **mobile** (bord inférieur bute contre les doigts à l'inspiration), **superficielle** (la main ne passe pas entre la rate et le rebord costal), **mousse** (bord antéro-inférieur mousse, bord antéro-interne crénelé, pôle sup non palpable). ○ Préciser le débord costal en cm ou en travers de doigts. • **Principales causes de splénomégalie** (sdd 58). **Splénomégalie** → hypertrophie splénique, toujours patho chez l'adulte.		
Trois catégories de causes fréquentes	**- Infectieuses** : • Bactériennes (EI, tuberculose, thyphoïde, brucellose). • Parasitaires (leishmaniose, palu…) • Virales (EBV, CMV…) **- Hypertension portale** : Cirrhose/thrombose porte. **- Maladies hémato** : Leucémies, lymphomes, syndromes myéloprolifératifs, anémies hémolytiques.		

		Trois catégories rares	**- Maladies systémiques :** Sarcoïdose/lupus. **- Maladie de surcharge :** Maladie de Gaucher. **- Tumeurs spléniques :** bénignes (angiomyolipomes, kystes) ou malignes (angiosarcome, métastases de tumeurs solides).
EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	**Hémogramme (sdd 223)**	**Hémogramme** → analyse quantitative des éléments figurés du sang. Examen simple et automatisé (automates). Chiffrage des GR, GB, plaquettes (sdd 215, 216). Prélèvement veineux sur tube contenant un anticoagulant (acide éthylène-diamine-tétra-acétique ou EDTA).	
		Hématies	
		Hémoglobine	- Quantité d'hémoglobine dans 100 ml de sang (g/dL). - Anémie si < 12 chez F, < 13 chez H.
		Hématies	- Nombre de GR en 10^{12}/L. - N 4 à 5*10^{12}/L, peu d'intérêt clinique.
		Hématocrite	- Proportion d'hématie dans le sang (%). ↑ en cas de DEC sans polyglobulie (↑ protidémie) → **Hémoconcentration.** ↓ en cas d'hypervolémie sans anémie(↓ protidémie) →**hémodilution.**
		Volume globulaire moyen (VGM)	- Division de l'hématocrite par le nombre de GR (fL). - Valeur moyenne car taille des GR variable (ex : réticulocytes + gros). **- Anisocytose**→ indice de distribution de la taille des érythrocytes au-dessus de 16 % (N 12 à 16 %). - VGM N : 80 à 98 fL. **- Microcytose** si <80/**Macrocytose** si >98/**mégaloblastose** si > 120.
		Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)	- Quantité d'hb dans 100 ml de GR (g/100 mL ou %). - Division de l'hb par l'hématocrite. **- Hypochromie** si < 32 %. **- Normochromie** si > 32 %. - Taux maximal à 38 % (arrêt de synthèse d'hb à partir de ce taux). - L'hyperchromie n'existe pas.
		Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH)	- Division de l'hb par le nombre de GR dans 100 mL de sang. - Info redondante avec la CCMH.
		Réticulocytes	- Hématies nouvellement formées (G/L) → reflet de la production érythroblastique. - N : 30-80 chez l'adulte non anémique. - Détection par automate par détection d'ARN ou d'organelles cytoplasmiques, absent des hématies matures. - Si anémie : • Régénératif si >120 → anémie périphérique. • Arégénératif si <120 → anémie centrale. **!** 2/3 jours nécessaires pour ↑ la production de réticulocytes, attention à l'interprétation en aiguë (hémorragie).
		Leucocytes	
		Leucocytes	- Nombre de GB/mm^3. **- Leucopénie** si < 4 G/L. **- Hyperleucocytose** si > 10 G/L.
		Formule leucocytaire	Quantification de 5 types de leucocytes : - Parfois en % mais valeur absolue (G/L) + utile. - **Polynucléaires neutrophiles (PNN) :** • **Polynucléose neutrophile** si > 7.5. • **Neutropénie** si < 1.5, majoration risque infectieux, d'autant + que profonde (< 0.5) et prolongée. • **Agranulocytose** si < 0.1, à laquelle on associe la neutropénie profonde (< 0.5) : cause identique à la neutropénie (médicamenteuse +++).

! Si agranulocytose risque infectieux majeur mais pus et abcès rares (pas de leuco pour les former), pas de leucocyturie à la BU, ulcérations fréquentes (aphtes, angine ulcéronécrotiques).

- **Polynucléaires éosinophiles :**
  - **Eosinophilie** si > 0.5 (sdd 219).
  - **Eosinopénie** si < 0.05, pas de retentissement clinique.
- **Polynucléaires basophiles :**
  - **Hyperbasophilie :** jamais isolée, observée si syndrome myéloprolifératifs (LMC ++).
- **Lymphocytes :**
  - **Lymphopénie** si < 1 : risque d'infection à germes opportunistes si déficit c, à bactéries encapsulées si déficit humoral (hyppogammaglobulinémie).
  - **Hyperlymphocytose** si >4 (sdd 220).

! Syndrome mononucléosique → LT CD8 hyperbasophiles.

- **Monocytes :**
  - **Monocytopénie** si < 0.2, rarement isolée, majoration du risque infectieux.
  - **Monocytose** si > 1.

Plaquettes
- **Thrombopénie** si < 150 G/L, risque de saignement si < 30. **!** Si pas de syndrome hémorragique éliminer une fausse thrombopénie (agrégats ou satellitisme) par un frottis sanguin ou par contrôle sur tube citrate. - **Thrombocytose/hyperplaquettose** si > 450 : risque de thrombose.
Frottis sanguin : étude morphologique des examens figurés du sang (sdd 222, 216, 215). Une goutte de sang est étalée sur une lame et colorée (MGG), permet analyse des hématies (morpho, contenu), des leuco (formule manuelle, cellules anormales, blastes, inclusions…) et plaquettes (taille, contenu, agrégat).

Anomalies de forme des GR	
Poïkilocytose	GR de formes différentes et anormales.
Drépanocytes	GR en forme de faucille.
Sphérocytose	GR en forme de sphère.
Elliptocytose ou ovalocytose	GR allongés en forme d'ellipse ou d'ovale.
Stomatocytose	GR de taille et de forme normale mais dont la pâleur centrale prend une forme de bouche.
Dacryocytes	GR en forme de larme.
Schizocytes	Fragments érythrocytaires.
Echinocytes	GR contractés présentant 10 à 50 spicules.
Acanthocytes	GR avec < 12 spicules.
Hématies fantomatiques (ghosts)	Précipitation localisée de l'hb, donnant un aspect vide (fantomatique).
Rouleaux	Hématies empilées les unes sur les autres.
Anomalie de contenu des GR	
Corps de Jolly (ou Howell-Jolly)	Fragments nucléaires intra-érythrocytaires.
Corps de Heinz	Précipité d'hb oxydée s'accolant à la paroi érythrocytaire.
Hématies ponctuées	Agrégats d'ARN (basophiles).

<table>
<tr><td rowspan="12"></td><td rowspan="11"></td><td colspan="2">Autres anomalies des GR</td></tr>
<tr><td>Anisochromie</td><td>Coloration non identique des GR : mélange de GR normaux et hypochrome.</td></tr>
<tr><td>Polychromatophilie (polychromasie)</td><td>Coloration des GR à la fois acidophile (N) et basophile (anormale, traduit de l'ARN dans les GR, correspondant à des réticulocytes.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Anomalies des leucocytes</td></tr>
<tr><td>Blastes</td><td>Présence anormale dans le sang de progéniteur immature non différencié des lignées hématopoïétiques.</td></tr>
<tr><td>Myélémie</td><td>Présence dans le sang de précurseurs myéloïdes médullaires (myélocytes, métamyélocytes, rarement érythroblastes).</td></tr>
<tr><td>Dysgranulopoïèse</td><td>Défaut de granulation des polynucléaires (hyposegmentation, condensation anormale de la chromatine).</td></tr>
<tr><td>Corps d'Auer</td><td>Bâtonnets anormaux formés par la fusion de grains primaires, parfois en fagots.</td></tr>
<tr><td>Corps de Döhle</td><td>Inclusions basophiles intracytoplasmiques des PNN.</td></tr>
<tr><td>Syndrome mononucléosique</td><td>Lymphocytes hyperbasophiles (LTCD8 activés).</td></tr>
<tr><td>Ombres de Gumprecht</td><td>Lymphocytes éclatés et réduits à une ombre nucléaire, témoignant de la lyse spontanée de la cellule.</td></tr>
<tr><td>Tricholeucocytes</td><td>Lymphocytes présentant des extensions en forme de cheveux.</td></tr>
<tr><td>Test direct à l'antiglobuline (Coombs), recherche d'agglutines irrégulières</td><td colspan="2">- Test de Coombs (ou test direct à l'antiglobuline, TDA) : Technique permettant la détéction d'anticorps et/ou de complément à la surface des GR.
• Indispensable à la démarche diag des anémies hémolytiques. + si anémie hémolytique auto-immune.
• Si TDA +, agglutination en présence d'anticorps anti IgG et/ou anti-C3d (fraction C3 du complément.
• Rendu – ou + avec précision si + au IgG, au complément ou aux 2.
• Spécificité parfois déterminée après élution (décrochage des auto-Ac de la surface des GR). Puis mise en contact de l'éluât et d'un panel de GR de phénotype connu à la recherche de l'antigène cible.
- Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI, test indirect à l'antiglobine) : identifie la présence d'auto ou allo-anticorps dirigés contre les hématies :
• Effectué à partir du sérum du patient.
• Impérative avant transfusion, permet de détecter une allo-immunisation post-transfusionnelle ou foeto-maternelle.</td></tr>
<tr><td>Hémostase</td><td colspan="2">= Processus physiologique aboutissant à la formation d'un caillot en réponse à une plaie vasculaire.
- Plusieurs phases :
• Hémostase primaire :
○ Temps vasculaire : vasoconstriction passive et active.
○ Temps plaquettaire : adhésion plaquettaire après activation du facteur de von Willebrand (vWF), activation plaquettaire et agrégation plaquettaire.
• Coagulation : Cascade enzymatique aboutissant à la formation de fibrine, stabilisant le caillot.
○ 2 voies d'activation : intrinsèque (activée par les facteurs de contact) et extrinsèque (activée par le facteur tissulaire, libérée lors du traumatisme).
○ Aboutissent à la voie commune, formation du complexe prothrombinase permettant la formation de la thrombine, qui clive le fibrinogène en fibrine.
○ Régulé par différents inhibiteurs : antithrombine, prot C, prot S, thrombomoduline, inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI).
○ Vitamine K, apporté par l'alimentation et bactérie du tube digestif, participe à la synthèse de plusieurs facteurs (II, VII, IX, X, prot C et S). Substitution systématique en vit K chez le nouveau-né pour prévenir la carence.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td colspan="3">

- **Fibrinolyse :** Processus physiologique aboutissant à la dissolution du caillot.
  - Le plasminogène est activé en plasmine sous l'effet de l'activateur du plasminogène tissulaire (tPA).
  - Fibrine dégradée par plasmine, notamment en D-dimères.

</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Exploration</td><td>Hémostase primaire</td><td>- Rechercher en 1er une thrombopénie sur la NFS.
- Si pas de thrombopénie en présence de symptômes évocateurs d'un tb de l'hémostase primaire (sdd 59) → temps d'occlusion plaquettaire (PFA-100), à la recherche d'une thrombopathie ou d'un déficit en vWF (temps d'occlusion allongé si thrombopénie/pathie, déficit en vWF et en cas d'hématocrite ↓).
- Un test d'agrégation plaquettaire peut également être réalisé si bilan de coagulation N et syndrome hémorragique cutanéomuqueux.</td></tr>
<tr><td>Coagulation</td><td>- Le dépistage repose sur 3 dosages :
• Temps de prothrombine (TP en %, N si > 70 %). Temps de Quick étalonné. Explore les voies extrinsèque et commune, (Facteurs VII, X, V, II et fibri). Si AVK le TP est diminué et est exprimé en INR pour le suivi et l'adaptation thérapeutique.
• Le dosage simultané des facteurs II, V et VII permet de distinguer les hypovitaminoses K (II et VII ↓, V N) de l'insuffisance hépatocellulaire (II, V, VII ↓).
• Temps de céphaline activée (TCA, secondes ou ratio patient/témoin, N < 1.2) : explore les voies intrinsèques et communes (facteurs XII, XI, IX, VIII, X, V, II et fibri).
• Taux de fibrinogène (N 2 à 4 g/L)
- Explorations complémentaires spécifiques selon les résultats.</td></tr>
</table>